

· 临床经验 ·

100 例先天畸形患儿细胞遗传学分析

杨晓 朱丽娜 彭薇 马宁 王蔚 王艳 刘欣 王春枝

(北京军区总医院附属八一儿童医院临床遗传学中心,北京 100700)

[中图分类号] R726.2;Q23 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)01-0062-02

染色体病是由于染色体数目或结构异常而引起的一类遗传性疾病,染色体畸变可导致患儿智力低下、发育迟缓及先天畸形等一系列临床症状。先天畸形涉及诸多因素,但遗传因素不容忽视。因此,对此类患儿进行染色体检查显得尤为重要。本研究对 100 例先天畸形的患儿进行外周血染色体检查,分析其与染色体异常之间的发病机理和临床意义,为优生咨询及产前诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2007 年 10 月至 2009 年 5 月因先天畸形在我院进行遗传咨询的患儿共 100 例,年龄为 2 h 至 14 岁。

1.2 方法

抽取患儿外周血 3 mL,进行淋巴细胞培养,制备 G 显带,染色体核型分析,每例计数 30 个分裂相,分析 3~5 个 G 显带,嵌合体则计数 100 个,必要时加作高分辨和 C 带,核型描述根据国际人类染色体命名系统 1995 年公布的命名规则。

1.3 畸形分类

体表畸形由儿科医生肉眼观察进行诊断;先天性心脏病患儿由彩色 B 超进行体外诊断;多发畸形只归入该患儿较严重的先天畸形种类中。

2 结果

100 例先天畸形患儿中先天性心脏病占 32%,神经系统畸形占 10%,消化道畸形占 14%,唇/腭裂占 18%,其他畸型占 26%,具体缺陷类型均以临床诊断为依据进行统计。先天性心脏病缺陷类型包括房室间隔缺损、动脉导管未闭、卵圆孔未闭和先天性心脏肥大。神经系统畸形的缺陷类型包括脑积水、

脊柱裂、脑脊膜膨出和脑室畸形。消化道畸形包括直肠肛门闭锁、十二直肠闭锁、胃扭转和巨结肠。其他畸形还包括:尿道下裂、耳道闭锁、指/趾异常、足内翻和隐睾。这些患儿共发现染色体异常核型 34 例,异常检出率为 34%。其中 21-三体综合征 14 例,占异常核型的 41.2%;18-三体 4 例,占异常核型的 11.7%;13-三体及 5P- 综合征均为 3 例,各占异常核型的 8.8%;18 号染色体长臂缺失综合征 1 例,占异常核型的 2.9%;易位 2 例,占异常核型的 5.9%;倒位 2 例,21 号染色体随体增加 1 例,染色体短臂增加 2 例,小 Y 染色体 2 例;染色体核型分析结果见表 1。

表 1 染色体核型异常与临床表型的关系

序号	异常核型	例数		主要临床表现
		男	女	
1	47,XY(X),+21	7	4	眼距宽,耳畸形,先心病
2	46,XY(X),rob(14;21)	1	1	通贯掌,尿道下裂,先心病
3	46,XY,rob(15;21)		1	先天性肠道畸形,两性畸形
4	47,XY(X),+18	1	2	小下颌,外耳畸形,先心病
5	46,XX,i(18q)		1	草莓头,六指,卵圆孔未闭
6	47,XX,+13		3	小头畸形,先心病,头皮缺损,腭裂
7	46,XY,del(18q22:)	1		鲤鱼嘴,左侧隐睾,足内翻
8	46,XX,del(5)(p13:)		3	哭声尖锐,动脉导管未闭,脑室畸形
9	46,XY,t(2;15)(q34;q21)	1		蹠指畸形
10	46,XX,t(2;18)(q31;q23)		1	腭裂Ⅱ度
11	46,XY,inv2(p35;q13)	1		先心病,室间隔缺损
12	46,XY,inv8(p12;q21)	1		先心病,动脉导管未闭
13	46,XY,del(Yq)	2		先心病,隐睾,胃扭转
14	46,XY,9p+	1		先心病,法洛氏五联征
15	46,XY,21ps+	1		先心病,卵圆孔未闭
16	46,XY,15p+	1		腭裂,左侧隐睾

3 讨论

新生儿先天畸形是指新生儿形态或结构的异常,是出生缺陷的一种。据 WHO 调查,全球儿童遗传性疾病及先天畸形患病率为 6‰;近些年来,随着

[收稿日期]2009-06-25;[修回日期]2009-07-28
[作者简介]杨晓,女,硕士。

现代工业发展和环境污染的加重,先天畸形的发生率有上升趋势。北京市出生缺陷监测数据显示,2005年和2006年出生缺陷发生率分别为12.23%和14.54%^[1]。先天畸形的原因遗传因素占25%,包括单基因遗传病、多基因遗传病和染色体畸变等;环境因素占10%,遗传因素和环境因素相互作用及原因不明占65%^[2]。

常染色体数目异常是导致先天畸形的重要因素。较常见的染色体数目异常是三倍综合征,主要包括21-三体综合征、13-三体综合征和18-三体综合征,三倍综合征的遗传病理基础为:在生殖细胞减数分裂过程和合子后早期卵裂过程中发生染色体的不分离。本研究中有21例三体患儿,占染色体异常患儿的58.8%,其中18例为单纯三体,3例为易位型,表现为严重的智力障碍和多发畸形,包括先天性心脏病、耳畸形及先天性消化道畸形等。

常染色体结构异常主要有缺失、易位、倒位等。5P-综合征又称猫叫综合征,本研究发现3例46,XX,del(5)(P13:)患儿,主要表现为猫叫哭声,腭弓高,两眼距宽,先心病,左脑室畸形等。近年来,国内学者应用染色体显带,体细胞杂交及限制性片段长度多态性技术,确认P15-5Pter为猫叫综合征的关键片段^[3]。患儿父母核型正常,提示这种突变可能是在胚胎时期由于受到不良环境因素影响染色体发生畸变所致。18q-综合征又叫Grouchy-Royer-Salmon-Lamy综合征,临床上较少见,本研究发现1例46,XY,del(18)(q22:)患儿,主要表现为:足月小样儿,易激惹,吸气性三凹征阳性,鲤鱼嘴,左侧睾丸未降,双足内翻。该患儿父母拒绝作染色体核型分析,因此不排除其父母为染色体异常携带者的可能。

染色体相互易位保留了原有基因总数,故表型一般无异常。本研究的2例相互易位患者,均有异常的表型。易位携带者出现先天性畸形的原因可能为:①染色体断裂部位有小的缺失或重复;②染色体断裂部位基因突变;③基因位置重排的位置效应;④等位基因差异等。染色体倒位包括臂间倒位和臂内倒位,倒位虽然没有改变染色体上的基因数,但改变了基因的顺序和相邻的基因位置,因而在表型上产生某些遗传变异,本研究发现的2例臂间倒位患儿均患有先天性心脏病。据Giglio等^[4]报道7例肺动脉狭窄合并其它各种心脏畸形的患儿,发现其8号染色体末端(8p23)有一段5cm的缺失与心脏畸形有关,本研究报道的1名8号染色体臂间倒位的动脉导管未闭患儿是否也存在该区段缺失,需做进一步的研究。

染色体微小形态变异称为染色体多态性。传统观点认为染色体多态性不会引起表型效应^[5,6]。但现在越来越多的学者分析发现这种多态性与一些疾病有联系^[7-10]。本研究发现的3名染色体多态性患儿均有较严重的先天畸形,主要表现为先心病、腭裂、隐睾。Y染色体多态性是Y染色体长臂(Yq)远端2/3的异染色质部分长度差异所造成的^[11]。有人认为由于小Y染色体异染色质部分或完全丢失,导致常染色质排列松散,结果造成其基因功能丧失和精子生成异常;还有研究认为是Y染色质排列过度紧密影响其基因功能发挥^[12]。Y染色体的这种异态多认为导致生殖异常但目前尚无足够的证据。本研究的2名患儿表现为多器官畸形,而且尚未成年,是否会出现生殖异常需要进行随访。

先天畸形患儿的出生与遗传或环境因素密切相关,遗传因素可以是亲代遗传,也可以子代新生突变,但更多的与胚胎发育早期受各种有害因素影响有关。因此,孕早期要加强保健宣教,采取早期干预措施,尽可能减少先天畸形儿的出生,开展新生儿先天性疾病筛查工作,尽早对已出生先天畸形患儿进行干预和外科有效治疗,以提高人口的出生素质。

[参 考 文 献]

[1] 刘凯波,潘迎,丁辉. 2006年北京市出生缺陷监测数据分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(6):95-97.

[2] Rossno A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective[J]. J Epidemiol Community Health, 2000, 54(9):660-666.

[3] 施丽华. 143例异常核型与临床表现关系分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2003, 18(1):86.

[4] Giglio S, Graw SL, Gimelli G, Pirolo B, Varone P, Voullaire L, et al. Deletion of a 5-cM region at chromosome 8p23 is associated with a spectrum of congenital heart defects[J]. Circulation, 2000, 102(4):432-437.

[5] 李永全,郑克勤,周汝滨,潘超仁,廖霞,陈小萍. 9号染色体臂间倒位21例分析[J]. 遗传, 1999, 21(6):179-185.

[6] 周焕庚,夏家辉,张思仲. 人类染色体[M]. 北京:科学出版社, 1987:48-63.

[7] 唐冬生,田允波,李晓杰,陈志华,郭晓玲. 染色体多态性与生殖异常的关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(6):51-52.

[8] 陈胜湘,刘丽,伍汉文. 类平衡易位综合征及临床遗传学研究[J]. 湖南医科大学报, 2003, 2(2):95-98.

[9] 蔡永林,郑裕明,汤敏中. 染色体多态性与生殖异常[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(4):11-12.

[10] 刘志婷,王军荣,续微,关宝杰. 染色体多态性引起生殖异常36例分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 10(5):598.

[11] 梁梅英,陈军丽,宋桂宁. 大Y染色体核型与生育异常的关系分析[J]. 中国妇产科杂志, 2005, 6(2):86-88.

[12] 田爱香,王泰峰,张志红. 大(小)Y染色体核型与临床疾病关系的探讨[J]. 滨州医学院报, 2004, 27(1):75-76.

(本文编辑:黄 榕)